

**U. PORTO**

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2015/2016

Ana Catarina da Silva Borges  
Fatores de Diagnóstico e  
Prognóstico da Doença de Crohn  
Pediátrica

março, 2016

FMUP

Ana Catarina da Silva Borges  
Fatores de Diagnóstico e  
Prognóstico da Doença de Crohn  
Pediátrica

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Pediatria**  
**Tipologia: Dissertação**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**  
**Dr. Jorge Manuel Bastos Amil Dias**  
**E sob a Coorientação de:**  
**Dra. Susana Mesquita Campos Corujeira**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**  
**Acta Médica Portuguesa**

março, 2016

**FMUP**

Eu, Ana catarina da Silva Borges, abaixo assinado, nº mecanográfico 201006038, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23 / 03 / 2016

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Catarina da Silva Borges

Ana Catarina da Silva Borges

NOME

Ana Catarina da Silva Borges

NÚMERO DE ESTUDANTE

201006038

DATA DE CONCLUSÃO

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Pediatria

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Fatores de Diagnóstico e Prognóstico da Doença de Crohn Pediátrica

ORIENTADOR

Dr. Jorge Manuel Bastos Amil Dias

COORDINADOR (se aplicável)

Dra. Susana Mesquita Campos Corujeira

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23 / 03 / 2016

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Catarina da Silva Borges

*Para os meus pais, Alice e Manuel  
e para o meu irmão Fábio.*

Pelo carinho e apoio incondicional.

# **Fatores de Diagnóstico e Prognóstico da Doença de Crohn Pediátrica**

## **Diagnostic and Prognostic Factors of Pediatric Crohn's Disease**

### **Autores:**

Ana Borges, estudante de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Susana Corujeira, Especialista em Pediatria, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar do São João, Porto, Portugal. Docente voluntária, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Fátima Carneiro, Assistente Graduada Sénior, Departamento de Anatomia Patológica, Centro Hospitalar do São João, Porto, Portugal. Professora Catedrática, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Eunice Trindade, Assistente Graduada, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar do São João, Porto, Portugal

Marta Tavares, Especialista em Pediatria, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar do São João, Porto, Portugal

Fábio Borges, Médico Interno, Hospital Santa Maria Maior, Barcelos, Portugal

Jorge Amil Dias, Assistente Graduado Sénior, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar do São João, Porto, Portugal. Assistente voluntário, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

### **Autor responsável:**

Ana Catarina da Silva Borges

Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal.

[anacatarinasborges@gmail.com](mailto:anacatarinasborges@gmail.com)

### **Título breve para o cabeçalho:**

Prognóstico na Doença de Crohn Pediátrica

## **Lista de Abreviaturas:**

**DC**-Doença de Crohn;

**DII**-Doença inflamatória intestinal;

**EDA**-Endoscopia digestiva alta;

**CHSJ**-Centro Hospital São João;

**PCR**-Proteína C reativa;

**VS**-Velocidade de Sedimentação;

**CF**-Calprotectina Fecal;

**IFX**-Infliximab;

**wPCDAI**- Índice ponderado de atividade da doença de Crohn Pediátrica;

**TDS**-Trato digestivo superior;

**TDI**-Trato digestivo inferior;

**GFA**-Gastrite focalmente ativa.

# Fatores de Diagnóstico e prognóstico da Doença de Crohn Pediátrica

## Resumo

**Introdução:** Estima-se que cerca de ¼ dos casos de Doença de Crohn iniciou-se na infância ou adolescência. Apesar da investigação nesta área, não tem sido possível identificar na apresentação, fatores de prognóstico do seu progresso com aplicabilidade na prática clínica. Assim, propomo-nos: avaliar o papel de determinados índices histológicos (particularmente granulomas) e clínicos como preditivos do risco de evolução, obrigando ao recurso a terapia biológica; caracterizar o papel da endoscopia digestiva alta no diagnóstico.

**Materiais e Métodos:** Foi conduzido um estudo longitudinal retrospectivo consultando informação (clínica, analítica, anatomopatológica e imagiológica) presente nos processos clínicos de 128 doentes do Centro Hospitalar São João com Doença de Crohn e pelo menos 12 meses de evolução.

**Resultados:** A pontuação do Índice ponderado de atividade da Doença de Crohn Pediátrica (*wPCDAI*) e a presença de granulomas no trato digestivo superior associaram-se a maior necessidade de terapia biológica ( $p=0,006$  em ambos) com risco relativo de 1,024 ( $p=0,025$ ) e 3,988 ( $p=0,033$ ), respetivamente, durante um ano após o diagnóstico. Identificaram-se granulomas em 39,4% dos doentes, dos quais 34,0% no trato digestivo superior. Estes associaram-se a valores de *wPCDAI* mais elevados no diagnóstico ( $p=0,048$ ) e a maior necessidade de terapia biológica ( $p=0,042$ ). Em 32,8% e 49,6% dos doentes havia, respectivamente, aspetos endoscópicos e histológicos compatíveis com o envolvimento do trato digestivo superior por Doença de Crohn.

**Conclusão:** Estes resultados reforçam a importância da realização de endoscopia digestiva alta no diagnóstico. A presença de granulomas e valores de *wPCDAI* mais elevados no diagnóstico mostraram ser potenciais fatores preditivos de maior necessidade de terapia biológica.

**Palavras-chave:** Doença de Crohn Pediátrica; Endoscopia digestiva Alta; Granulomas; Prognóstico



# Diagnostic and Prognostic Factors of Pediatric Crohn's Disease

## Abstract

**Background:** It's estimated that about a quarter of cases of Crohn's disease began in childhood or adolescence. Despite extensive research it's not yet possible to identify, prognostic factors at presentation that may predict progress in clinical practice. Thus, we aim to a) evaluate the role of certain histological (particularly granulomas), and clinical parameters as predictors of Crohn's disease severity, supporting the use of biological therapy, and b) characterize the role of upper endoscopy in establishing the diagnosis.

**Materials and Methods:** Clinical Records of 128 patients with Crohn's disease from São João Hospital with at least 12 months of follow-up were reviewed. Clinical information, laboratory, pathology and radiology results were recorded.

**Results:** The score of the weighted Pediatric Crohn's disease Activity Index (*wPCDAI*) and the presence of granulomas in the upper digestive tract were associated with a greater need of biological therapy ( $p=0.006$  for both) with an associated risk of 1.024 ( $p=0.025$ ) and 3.988 ( $p=0.033$ ) respectively, within 1 year after diagnosis. Granulomas were found in 39.4% of patients, of which 34.0% in the upper digestive tract. These were associated with higher *wPCDAI* values at diagnosis and greater need for biological therapy ( $p=0.048$ ;  $p=0.042$  respectively). Thirty three percent and 49.6% of patients had upper endoscopic and histological criteria respectively, consistent with the involvement of the upper digestive tract by Crohn's disease.

**Conclusion:** These results reinforce the importance of performing upper endoscopy on the diagnosis. The presence of granulomas and higher *wPCDAI* values at presentation proved to be potential predictors of need for biological therapy.

**Keywords:** Pediatric Crohn's disease; Esophagogastroduodenoscopy; Granulomas; Prognosis

## Introdução

A Doença de Crohn (DC) consiste numa inflamação intestinal, crónica, idiopática de causa desconhecida, que afeta primariamente o trato digestivo,<sup>1</sup> estimando-se que em 25% dos casos o diagnóstico ocorre na infância ou adolescência.<sup>2</sup> Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento real da prevalência da doença inflamatória intestinal (DII) em todo o mundo, com um espectro de apresentação clínica cada vez mais precoce e variado.<sup>2-4</sup>

As recomendações da ECCO/ESPGHAN revistas pelo designado “Grupo do Porto”<sup>5</sup> incluem a realização sistemática de endoscopia digestiva alta (EDA) perante suspeita de DII, contrariamente ao que é geralmente praticado na população adulta. Vários estudos vieram reforçar esta recomendação.<sup>6,7</sup> Comparando com a DC iniciada na idade adulta, a forma pediátrica caracteriza-se frequentemente por apresentação mais severa e extensa e complicações mais precoces. Este carácter recidivante e progressivo da DC pediátrica leva à necessidade de mais rápida escalada terapêutica. Assim, é de grande importância estabelecer o diagnóstico definitivo e o protocolo terapêutico adequado precocemente, pelas implicações na evolução e qualidade de vida dos doentes, de forma a preservar o crescimento, essencial neste grupo etário.

Os mais recentes avanços no domínio da fisiopatologia foram cruciais para melhor compreensão desta doença e possibilitaram o desenvolvimento e otimização de estratégias terapêuticas cada vez mais eficazes e direcionadas para o doente. Os principais objetivos do tratamento englobam não só a indução e manutenção da remissão, mas também a otimização do crescimento, minimizando os efeitos adversos.<sup>5,8</sup> Os agentes biológicos (de que os anticorpos anti-TNF $\alpha$  – Infliximab e Adalimumab – representam a primeira geração) mostraram notável progresso, tornando-se numa das medidas com maior eficácia terapêutica de entre os agentes imunomoduladores empregues no tratamento da DC. Apesar da evidente eficácia há riscos associados, como a potencial perda de efeito e a prolongada imunossupressão, em que o linfoma hepatoesplénico de células T, descrito em combinações de agentes anti-TNF $\alpha$  e tiopurinas, é a mais grave expressão.<sup>9</sup> Estudos recentes recomendam o benefício da implementação precoce destas medidas terapêuticas para prevenir complicações e recidivas.<sup>10,11</sup> Na prática pediátrica não há ainda recomendações formais que aconselhem o tratamento inicial com fármacos biológicos, exceto em situações

de especial gravidade no diagnóstico, praticando-se preferencialmente a escalada precoce em caso de recidiva ou má resposta, como forma de minimizar a afetação do crescimento.<sup>5</sup>

Assim, é indispensável a seleção de parâmetros de avaliação inicial acessíveis ao clínico, capazes de sinalizar os doentes com maior risco de desenvolver complicações e recidivas, que previsivelmente necessitarão de agentes biológicos mais precocemente, reduzindo o uso desnecessário desta terapêutica em doentes de menor risco. Existem modelos complexos que incluem características clínicas, genéticas, serológicas e morfológicas para prever o risco individual de crianças com DC desenvolverem complicações.<sup>12</sup> Todavia estes recursos, ainda experimentais, não estão disponíveis na maior parte dos serviços hospitalares.

A possível associação entre a presença de granulomas no trato digestivo e o comportamento da doença tem sido estudada com resultados um pouco contraditórios. Cerca de 24-61% dos doentes com DC apresentaram granulomas, em biópsias provenientes de endoscopias digestivas ou ressecções cirúrgicas,<sup>13,14</sup> e frequências mais elevadas têm sido reportadas em pediatria.<sup>15-18</sup> Vários estudos sugerem o possível relevo da identificação de granulomas como preditivos de doença severa e da necessidade de implementação precoce de terapia imunomoduladora.<sup>13,18</sup>

Neste estudo pretendemos avaliar o papel de determinados índices histológicos e clínicos como preditivos do risco de evolução obrigando ao recurso a terapia biológica. Paralelamente, pretendemos avaliar a importância dos granulomas na DC e o papel da EDA no esclarecimento do diagnóstico.

## **Materiais e Métodos**

Foi conduzido um estudo longitudinal retrospectivo, consultando informação dos processos clínicos de doentes selecionados do Centro Hospitalar São João (CHSJ). A realização deste estudo recebeu a aprovação da “Comissão de Ética para a Saúde do CHSJ”. A confidencialidade e privacidade dos dados foram garantidas pela Declaração de Helsínquia.

### Definição da população em estudo

Foram incluídos todos os doentes com o diagnóstico de DC até aos 18 anos de idade, com confirmação endoscópica e histológica do diagnóstico e com um período mínimo de 12 meses de seguimento, obtendo-se assim um total de 153 doentes. O diagnóstico de DC no CHSJ segue as recomendações da ECCO/ESPGHAN revistas pelo “Grupo do Porto”,<sup>5</sup> que incluem a realização de colonoscopia e EDA a todos os doentes com suspeita de DII. A entero-RM é realizada para caracterizar o possível atingimento do intestino delgado, estando a TC reservada a doentes com contraindicações para a RM e na suspeita de complicações. É também efetuado estudo analítico contemplando vários marcadores inflamatórios, nomeadamente PCR, VS e é quantificada a calprotectina fecal (CF). Houve um período de otimização da medição de CF no CHSJ e só desde 2014 os valores decorrem do mesmo método. Por esta limitação de rigor optou-se por não incluir a CF na análise dos resultados.

Foram excluídos 16 doentes com diagnóstico estabelecido antes do ano de 2005 (ano em que o uso de biológicos no CHSJ se tornou mais frequente), 4 por não possuírem o intervalo mínimo de seguimento e outros 5 por não ter sido possível aceder à informação clínica necessária. O grupo estudado foi assim de 128 doentes.

### Registo dos dados e definições

Foi obtida informação a partir dos registos clínicos, de relatórios anatomopatológicos, endoscópicos e imagiológicos. Definiu-se como data de diagnóstico a da colonoscopia diagnóstica. A extensão da doença baseou-se na Classificação de Paris,<sup>19</sup> que avalia a presença e localização de alterações endoscópicas, nomeadamente ulcerações, lesões

aftosas ou estenoses, sugestivas de DC. A atividade da doença foi caracterizada com base no Índice ponderado de atividade da doença de Crohn Pediátrica (*wPCDAI*).<sup>20</sup>

Adicionalmente foi registada informação sobre: presença de outras manifestações da doença no diagnóstico ou nas 4 semanas subsequentes; tratamento inicial instituído e parâmetros bioquímicos (VS e PCR) à data do diagnóstico e 8-12 semanas mais tarde. Nos doentes que realizaram tratamento com biológicos foi incluída informação relativa à data do seu início, motivo e parâmetros bioquímicos no início e após 8-12 semanas. Os parâmetros clínicos e bioquímicos foram analisados para tentar prever a necessidade de biológicos no primeiro ano de doença. O protocolo de tratamento da DC no CHSJ segue as recomendações da ECCO/ESPGHAN.<sup>5</sup>

### Histologia

Dos relatórios anatomopatológicos referentes às endoscopias foi registada a presença de granulomas em qualquer segmento do trato intestinal e as alterações histológicas descritas na mucosa gástrica e duodenal. O protocolo empregue pelo CHSJ recomenda a realização de pelo menos 2 biópsias em cada segmento do tubo digestivo.

Os granulomas epitelioides são constituídos por agregados de macrófagos com citoplasma abundante e eosinofílico com ou sem células gigantes multinucleadas associadas.<sup>16,21</sup>

Consideraram-se as seguintes alterações como compatíveis com o diagnóstico de DC envolvendo o trato digestivo superior (TDS): granulomas e/ou gastrite/duodenite focalmente ativa e/ou duodenite crónica (com ou sem atividade), sem outras causas aparentes. Gastrite focalmente ativa (GFA) foi definida pela presença de áreas focais de inflamação de intensidade superior à da mucosa adjacente com sinais de atividade.<sup>22</sup>

### Tratamento estatístico dos dados

As variáveis categóricas são apresentadas como frequências e percentagens e as variáveis contínuas como médias e desvio-padrão, ou mediana e amplitude interquartil para as variáveis com distribuições assimétrica. Foi verificada a normalidade das variáveis contínuas pelo uso dos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro Wilk, assim como dos valores absolutos da assimetria e achatamento. De acordo com o tipo de variável e sua

distribuição foram realizados testes t, Mann-Whitney e qui-quadrado. Foi usado um modelo de regressão logística binário para estimar a probabilidade de um doente em particular necessitar de terapia biológica. A compilação e tratamento estatístico dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS Statistics® v.22. O nível de significância dos testes foi de 0,05. Para valores de nível de significância entre 0,05 e 0,1 menciona-se o sentido da tendência embora respeitando que não atinge o grau de confiança que discrimine claramente as diferenças observadas.

## Resultados

As características demográficas e clínicas dos doentes incluídos (n=128) estão representadas na tabela 1. A idade mediana de diagnóstico foi 13,2 anos, sendo que 8 doentes foram diagnosticados antes dos 10 anos (A1a na Classificação de Paris). O género masculino foi o mais frequente (63,3%). Doença perianal foi observada em 32,8% dos doentes. Manifestações extraintestinais (eritema e doença reumatológica) ocorreram em 20,3% dos doentes. Verificou-se atingimento do TDS em 32,8% dos doentes. Foi realizada terapia com biológicos, sob a forma de Infliximab (IFX), em 57 doentes, maioritariamente (54,4%) no primeiro ano de seguimento. Os principais motivos para o início da terapêutica com IFX foram (Fig.1): doença recidivante (42,9%), resistência ao tratamento previamente instituído (14,3%) e corticodependência (14,3%). Dois doentes iniciaram terapêutica com biológicos no diagnóstico, um por doença perianal fistulizante e o outro por acentuado atraso de crescimento.

***Inserir Tabela 1 aqui.***

***Inserir Figura 1 aqui.***

### 1.Fatores preditivos da necessidade de terapia biológica

As características dos doentes que cumpriram (grupo IFX) ou não (grupo não IFX) terapia com biológicos (IFX) encontram-se descritas na tabela 2.

***Inserir tabela 2 aqui.***

#### 1.1 Extensão e comportamento da doença

Doentes com atingimento ileocólico (L3 na Classificação de Paris) precisaram mais vezes de IFX ( $p=0,010$ ) e doentes com atingimento do cólon (L2 na Classificação de Paris) apresentaram tendência para menor necessidade de IFX ( $p=0,066$ ). Não houve diferença significativa entre os restantes segmentos intestinais e a necessidade de IFX. No que concerne ao comportamento da doença, o fenótipo inflamatório necessitou menos frequentemente de IFX ( $p=0,026$ ). O fenótipo penetrante mostrou tendência para mais frequente necessidade de IFX ( $p=0,091$ ). Não foram observadas diferenças no que concerne a outras manifestações da doença e tratamento inicial instituído.

## 1.2 Parâmetros clínicos, bioquímicos e histológicos

Doentes do grupo IFX apresentaram valores superiores ( $p=0,006$ ) na pontuação do *wPCDAI* no diagnóstico (mediana 52,5 aIC [20,0-92,5]), comparativamente com os doentes do grupo não IFX (mediana 37,5 aIC [15,0-95,0]). Os valores de PCR no diagnóstico e às 8-12 semanas foram tendencialmente superiores no grupo IFX ( $p=0,091$  em ambos). O valor de VS às 8-12 semanas também foi tendencialmente superior no grupo IFX ( $p=0,057$ ). Os restantes parâmetros não apresentaram diferenças entre os dois grupos. Em média o valor da diferença entre o *wPCDAI* no diagnóstico e às 8-12 semanas foi superior ( $p=0,039$ ) no grupo IFX ( $45,3\pm 19,1$ ), comparativamente com o grupo não IFX ( $37,5\pm 19,5$ ).

Relativamente ao momento de início de biológicos, os valores de VS foram superiores ( $p=0,024$ ) nos doentes que necessitaram de IFX no primeiro ano de seguimento. Os granulomas em qualquer segmento e no TDS foram tendencialmente mais frequentes nos doentes que necessitaram de IFX depois do primeiro ano de seguimento ( $p=0,090$  e  $p=0,052$ , respetivamente). Não se observaram mais diferenças nesses grupos (tabela 3).

Foram encontrados granulomas em 49,1% dos doentes que necessitaram de IFX, e 22,8% localizaram-se no TDS, o que difere dos doentes que não necessitaram de IFX ( $p=0,042$  e  $p=0,006$  respetivamente). As alterações histológicas no TDS compatíveis com DC foram mais frequentes no grupo IFX ( $p=0,016$ ). A presença de GFA não se associou a maior necessidade de terapia biológica.

***Inserir tabela 3 aqui.***

## 2. Granulomas

Obteve-se informação relativa à localização de granulomas em 127 doentes. As características entre os doentes com (Grupo granulomas) ou sem granulomas (Grupo sem granulomas) encontram-se descritas na tabela 4.

***Inserir tabela 4 aqui.***

Foram encontrados granulomas em 39,4% dos doentes, dos quais 34,0% encontravam-se no trato digestivo superior. Em 1 doente o diagnóstico de DC foi estabelecido só através da EDA (pela presença de granulomas) e 6,20% dos doentes



apresentaram granulomas isolados no TDS (sem granulomas concomitantes no trato digestivo inferior (TDI)). Os granulomas foram tendencialmente mais frequentes em doentes do género masculino ( $p=0,065$ ).

## 2.1 Extensão e comportamento da doença

O atingimento do TDS (L4a na Classificação de Paris) foi tendencialmente mais frequente no grupo granulomas ( $p=0,085$ ). Não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos no que concerne a segmentos intestinais atingidos, padrão fenotípico e outras manifestações da doença.

## 2.2 Parâmetros clínicos, bioquímicos e histológicos

Doentes do grupo granulomas apresentaram, em média, valores significativamente superiores ( $p=0,048$ ) no índice *wPCDAI* no diagnóstico ( $49,2\pm18,6$ ), em comparação com doentes do grupo sem granulomas ( $42,8\pm16,9$ ). Os valores dos restantes parâmetros bioquímicos avaliados no diagnóstico e às 8-12 semanas não apresentaram diferença entre os dois grupos. As alterações histológicas no TDS compatíveis com DC foram mais frequentes no grupo granulomas ( $p=0,001$ ). A presença de GFA não se associou à presença de granulomas.

## 2.3 Tratamento médico

Doentes do grupo granulomas necessitaram de terapia com IFX em 56,0% dos casos versus 37,7% dos doentes do grupo sem granulomas ( $p=0,042$ ). Não houve diferença entre os dois grupos no que concerne ao tratamento médico inicialmente instituído.

## **Regressão logística binária**

Foi realizada uma regressão logística binária para estimar a probabilidade de um doente em particular necessitar de terapia biológica em função da presença ou ausência de granulomas no TDS e do valor do *wPCDAI* ao diagnóstico (tabela 5), variáveis que já demonstrámos estar associadas a maior necessidade de terapia biológica.

Verificamos que tanto a presença de granulomas no TDS como o *wPCDAI* se associaram a maior necessidade de terapia com IFX ( $p=0,033$  e  $p=0,025$ , respetivamente). Assim, por cada aumento de 1 ponto no índice de *wPCDAI*, acresce em 1,024 vezes a

probabilidade de ser necessária terapia biológica, durante o primeiro ano após o diagnóstico ( $p=0,025$ ; IC 95% [1,002-1,046]). Por sua vez, a presença de granulomas no TDS associou-se a um risco de cerca de 4 vezes superior ( $p=0,033$ ; IC 95% [1,191-13,352]).

A equação que descreve este modelo é a seguinte:

$P$  (necessitar de terapia biológica) =  $1/(1+e^{-(1,419+0,023wPCDA/1+1,383xPresença\ de\ granulomas\ TDS)})$ , sendo 1 para presença granulomas no TDS e 0 para ausência de granulomas.

***Inserir tabela 5 aqui.***

### **3. Características da EDA**

Foram analisados os relatórios anatomopatológicos de 125 doentes. Não se observaram alterações histológicas no estômago e duodeno em 26,0% e 52,0% dos doentes, respectivamente. Foram detetados 2 granulomas no esófago, 10 no estômago e 6 no duodeno. Um doente apresentou simultaneamente granulomas no estômago e duodeno. Assim, 17 doentes (13,6%) tinham granulomas no TDS. Em 24,0% dos doentes observaram-se lesões de GFA. No duodeno, 27,2% dos doentes apresentaram inflamação crónica, 4,80% inflamação crónica com atividade e 4,80% duodenite focalmente ativa. Combinando as alterações histológicas no estômago e no duodeno, 49,6% dos doentes apresentaram aspetos compatíveis com o envolvimento do TDS por DC.

Considerando que todos os doentes realizaram EDA e que a classificação dos doentes com atingimento do trato digestivo superior (L4a na classificação de Paris) se baseou na deteção de alterações endoscópicas sugestivas de DC, 32,8% dos doentes tinham critérios endoscópicos compatíveis com atingimento do TDS por DC. (tabela 1).

## Discussão

O estudo foi conduzido com o reconhecimento de que é difícil estabelecer parâmetros clínicos simples com seguro significado prognóstico na DC pediátrica, que tem elevada complexidade e variabilidade. Um dos objetivos deste estudo centrava-se na análise dos parâmetros clínicos e histológicos habitualmente disponíveis ao clínico, para tentar estabelecer alguma associação com a necessidade de intensificação terapêutica, expressa pela necessidade de terapia com fármacos biológicos. Foi possível identificar uma associação positiva e estatisticamente significativa entre a presença de granulomas, particularmente no TDS, valores elevados do índice *wPCDAI* no diagnóstico e a necessidade de terapia biológica com IFX. Observou-se que a presença de granulomas no TDS e cada aumento de 1 ponto no índice *wPCDAI* acresce em 3,988 e 1,024 vezes, respetivamente, a probabilidade de um doente necessitar de IFX, durante um ano após o diagnóstico. Adicionalmente, doentes que necessitaram mais frequentemente de IFX apresentaram atingimento ileocólico e maior tendência para fenótipo penetrante.

Alguns biomarcadores como a CF, PCR e anticorpos <sup>23</sup> têm sido estudados como potenciais marcadores não invasivos para predizer o curso da doença, com especial foco no número de recidivas.<sup>24,25</sup> No entanto, nem todos os doentes com DC ativa apresentam elevação dos níveis séricos de PCR. Alguns anticorpos nomeadamente, ASCA, Anti-OmpC, Anti-I2 e Anti-CBir1 têm sido estudados nos últimos tempos com resultados promissores,<sup>23,24</sup> contudo, a sua análise não se encontra no âmbito deste estudo. A CF é um importante marcador inflamatório que se correlaciona bem com atividade endoscópica e histológica da doença e já mostrou ser medida eficaz para detetar inflamação ativa da mucosa do colon, quando comparada com índices clínicos e marcadores inflamatórios serológicos, nomeadamente a PCR.<sup>24-26</sup> O tratamento com IFX mostrou diminuir os níveis de CF atingindo valores no limite da normalidade em 2 semanas, em 1/3 dos doentes pediátricos com DII.<sup>26</sup> Assim, este marcador, na medida em que reflete o estado histológico da mucosa proporciona um meio objetivo e não-invasivo para monitorizar a resposta ao tratamento. Contudo, o seu valor diagnóstico e prognóstico não foi incluído nesta análise por não haver resultados consistentes e comparáveis ao longo de todo o período do estudo.

Os valores de PCR no diagnóstico e às 8-12 semanas foram tendencialmente superiores no grupo IFX ( $p=0,091$  e  $p=0,086$ , respetivamente). O valor de VS no diagnóstico

foi superior nos doentes que necessitaram de IFX durante o primeiro ano de seguimento ( $p=0,024$ ) e foi tendencialmente superior às 8-12 semanas no grupo IFX ( $p=0,057$ ).

A possível associação entre a presença de granulomas no trato digestivo e o comportamento da doença tem sido estudada nos últimos tempos com resultados contraditórios. No entanto, parece ser unânime que os granulomas surgem mais frequentemente em idade pediátrica e que poderão ser preditivos de pior prognóstico.<sup>13,15,16,18</sup> Há estudos que advogam que doentes com granulomas apresentam mais frequentemente doença extensa com comportamento estenosante ou penetrante e maior risco de evolução.<sup>16</sup> Contrariamente, De Matos *et al* mostraram que a presença de granulomas não se associou a doença com fenótipo estenosante ou penetrante, nem a maior necessidade de intervenções cirúrgicas.<sup>17</sup> Também foi descrito, nos doentes com granulomas, um maior atingimento do TDS.<sup>13,15</sup> Noutros estudos, os granulomas surgiram frequentemente associados a atingimento perianal<sup>17</sup>, recidivas, necessidade de cirurgia ou de intensificação do tratamento médico.<sup>15,18</sup> Idestrom *et al* demonstraram que a presença de granulomas no trato digestivo estava associada à necessidade de implementação precoce de terapia imunomoduladora.<sup>13</sup> Por sua vez, num estudo com uma amostra substancialmente maior, a presença de granulomas não se correlacionou com a presença de manifestações extraintestinais, doença do TDS, doença perianal, ou fenótipo estenosante e/ou penetrante.<sup>14</sup> Na nossa amostra 39,4% dos doentes apresentaram granulomas em qualquer segmento intestinal. Embora não tenha atingido significado estatístico, os granulomas foram tendencialmente mais frequentes em doentes do género masculino e com atingimento do TDS, assim como havia sido descrito por Idestrom *et al*.<sup>13</sup> Por outro lado, também não encontramos diferenças no que diz respeito ao comportamento da doença ou manifestações extraintestinais.

Paralelamente, Molnar *et al*, demonstraram que em doentes adultos os granulomas associaram-se a valores de CDAI e de PCR séricos mais elevados.<sup>15</sup> No nosso estudo verificámos, numa população pediátrica, que a presença de granulomas se associou a valores superiores de *wPCDAI* no diagnóstico ( $p=0,048$ ). Assim, reforçamos a possibilidade de os granulomas predizerem doença mais severa, adicionando que estes poderão correlacionar-se a um maior índice de atividade de doença. Também encontrámos uma associação entre a presença de granulomas e a necessidade de IFX ( $p=0,042$ ), como reportado por De Matos *et al*. Ao realizar a regressão logística binária, demonstrámos que a

presença de granulomas no TDS poderá representar um fator de prognóstico com maior impacto na previsão de necessidade de terapia com biológicos ( $p=0,033$ ). Tipicamente a DC apresenta-se com atingimento ileocecal pelo que a identificação de granulomas no TDS poderá traduzir doença mais extensa e possivelmente mais severa, determinando maior probabilidade de necessidade terapia biológica.

Vários estudos descrevem a importância da realização de EDA em doentes com suspeita de DII, de tal forma que esta aceitação se tem traduzido em taxas crescentes do seu uso no diagnóstico. Num estudo do grupo EUROKIDS a EDA foi crucial para o diagnóstico de DC em 7,5% dos doentes avaliados. Ou seja: 1 em cada 13 doentes com DC a EDA foi o único método que foi capaz de estabelecer o diagnóstico.<sup>6</sup> No nosso estudo, de certa forma, reforçamos essa importância. De facto, em 1 doente o diagnóstico de DC foi estabelecido só através da EDA e 6,20% dos doentes apresentaram granulomas isolados no TDS (sem granulomas concomitantes no TDI). Adicionalmente, 32,8% e 49,6% dos doentes apresentaram, respetivamente, critérios endoscópicos e histológicos compatíveis com atingimento do TDS por DC. Estes achados são concordantes com a literatura e alterações histológicas compatíveis com DC podem ser identificadas em 66%-90% das biópsias obtidas aquando da EDA.<sup>7</sup> De Bie *et al*, demonstraram que cerca de 30% dos doentes apresentavam critérios endoscópicos de atingimento do TDS.<sup>14</sup>

A GFA é uma lesão frequentemente documentada na DC. No entanto a sua deteção parece não permitir diferenciar com clareza a DC da CU, estando descritas prevalências de 54%-69% na DII.<sup>22,27</sup> No nosso estudo a GFA foi documentada em 24,0% dos doentes. No entanto, têm surgido evidências de que em doentes com DC a GFA poderá ser indicadora da atividade da doença e possivelmente assinalar a presença de granulomas na DC pediátrica.<sup>22</sup> No nosso estudo a presença de GFA não se correlacionou com maior necessidade de IFX nem com a presença de granulomas. Contudo, a presença de alterações histológicas compatíveis com DC foi mais frequente nos grupos IFX ( $p=0,016$ ) e granulomas ( $p=0,001$ ), possivelmente devido ao peso atribuído pelos granulomas no TDS (incluídos nas alterações histológicas do TDS).

A presença de duodenite tem sido descrita como um marcador muito sugestivo de DC, mas os estudos de incidências são escassos,<sup>27,28</sup> citando frequências de 21-33% na DC pediátrica,<sup>7,28</sup> o que está de acordo com o nosso resultado (36,0%). A presença destes achados aumenta o índice de suspeição para o diagnóstico, mas não são patognomónicos.

Este estudo apresenta limitações, a primeira delas, o facto de se tratar de um estudo retrospectivo. Embora o tamanho da população estudada seja substancialmente maior que a de estudos prévios publicados, continua a ser significativamente pequeno para inferir alterações que tenham a repercussão clínica desejada. Por outro lado, os resultados dos valores de CF não puderam ser analisados da forma desejada. O facto de os doentes serem todos provenientes do mesmo hospital, terciário, pode enviesar o resultado na medida em que os doentes com doença menos severa poderão estar sub-representados nesta amostra.

Não esquecendo que é difícil definir parâmetros clínicos simples com seguro significado prognóstico, seria interessante em estudos posteriores confirmar estes resultados, acrescentando o potencial contributo da CF.

## Conclusão

Embora a informação sobre a DC seja cada vez mais vasta e complexa, usar dados clínicos simples para identificar se um determinado doente tem maior risco de evolução, e por isso maior necessidade de terapia biológica seria um passo importante. A presença de granulomas, particularmente no TDS e de valores de *wPCDAI* mais elevados no diagnóstico mostraram ser potenciais fatores preditivos de maior necessidade de terapia com biológicos, no atual protocolo de decisão terapêutica. Paralelamente, os resultados obtidos reforçam o importante contributo da EDA para o esclarecimento do diagnóstico e prognóstico.

## Bibliografia

1. Rigoli L, Caruso RA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients: a biomolecular and histopathological review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10262-10278.
2. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):423-439.
3. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 2013;5:237-247.
4. Ana Fernandes ea. Doença Inflamatória Intestinal Pediátrica Uma Patologia em Crescendo? *Acta Med Port*. 2011;24(S2):333-338.
5. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1179-1207.
6. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(3):374-380.
7. Paerregaard A. What does the IBD patient hide in the upper gastrointestinal tract? *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(7):1101-1104.
8. Sherlock ME, Griffiths AM. Medical therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(2):166-173.
9. Gouldthorpe O, Catto-Smith AG, Alex G. Biologics in paediatric Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:287574.
10. Lee JS, Lee JH, Lee JH, Lee HJ, Kim MJ, Lee HJ, et al. Efficacy of early treatment with infliximab in pediatric Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(14):1776-1781.
11. Walters TD, Hyams JS. Can early anti-TNF-alpha treatment be an effective therapeutic strategy in children with Crohn's disease? *Immunotherapy*. 2014;6(7):799-802.
12. Siegel CA, Siegel LS, Hyams JS, Kugathasan S, Markowitz J, Rosh JR, et al. Real-time tool to display the predicted disease course and treatment response for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):30-38.
13. Idestrom M, Rubio CA, Onelov E, Henter JI, Fagerberg UL, Finkel Y. Pediatric Crohn's disease from onset to adulthood: granulomas are associated with an early need for immunomodulation. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(8):950-957.
14. de Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, Ruemmele FM, Koletzko S, Fell JM, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):378-385.
15. Molnar T, Tiszlavicz L, Gyulai C, Nagy F, Lonovics J. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(20):3118-3121.
16. Freeman HJ. Granuloma-positive Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2007;21(9):583-587.
17. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN, Piccoli DA. Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(4):392-398.
18. Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, Bretagne JF, Cruchant E, Dabadie A, et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(2):215-222.
19. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314-1321.
20. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(1):55-62.



21. Mahadeva U, Martin JP, Patel NK, Price AB. Granulomatous ulcerative colitis: a re-appraisal of the mucosal granuloma in the distinction of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Histopathology*. 2002;41(1):50-55.
22. Ushiku T, Moran CJ, Lauwers GY. Focally enhanced gastritis in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(12):1882-1888.
23. Kovacs M, Muller KE, Papp M, Lakatos PL, Csondes M, Veres G. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4873-4882.
24. Dubinsky MC. Serologic and laboratory markers in prediction of the disease course in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(21):2604.
25. Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemichael A. The role of calprotectin in pediatric disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:542363.
26. Hamalainen A, Sipponen T, Kolho KL. Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. *World J Gastroenterol*. 2011;17(47):5166-5171.
27. Hardee S, Alper A, Pashankar DS, Morotti RA. Histopathology of Duodenal Mucosal Lesions in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease: Statistical Analysis to Identify Distinctive Features. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2014;17(6):450-454.
28. Lemberg DA, Clarkson CM, Bohane TD, Day AS. Role of esophagogastroduodenoscopy in the initial assessment of children with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(11):1696-1700.

## Tabelas e Figuras

Tabela 1- Características Clínicas e Demográficas da população.

Variável	
Nº total de doentes	128
Idade, média $\pm$ DP	17,1 $\pm$ 3,29
Idade ao diagnóstico, média $\pm$ DP	13,2 $\pm$ 2,51
Género masculino, n (%)	81 (63,3)
Duração do seguimento (anos), média $\pm$ DP	3,65 $\pm$ 2,59
<b>Diagnóstico e características da doença</b>	
<b>Localização doença, n (%)</b>	
L4a (pode coexistir com L1, L2 ou L3)	42 (32,8)
L4b (pode coexistir com L1, L2 ou L3)	2 (1,56)
L1	9 (7,03)
L2	11(8,59)
L3	107 (83,6)
<b>Fenótipo, n (%)</b>	
Inflamatório (B1)	116(90,6)
Estenosante (B2)	2(1,56)
Penetrante (B3)	10(7,81)
Doença Perianal, n (%)	42(32,8)
Aftas orais, n (%)	11(8,59)
Eritema cutâneo, n (%)	9 (7,00)
Manifestações reumatológicas, n (%)	17 (13,3)
<b>Tratamento inicial, n (%)</b>	
Análogo da purina	95 (74,2)
CCT	77 (60,2)
DP	85 (66,4)
DPE	47(36,7)
IFX	2 (1,56)
Idade ao início de IFX, média $\pm$ DP	14,7 $\pm$ 2,25
Duração da doença até 1ª infusão de IFX (meses), média $\pm$ DP	15,7 $\pm$ 14,8
<b>Tratamento com IFX, n (%)</b>	
No 1º ano	31 (24,2)
>1 Ano	26 (20,3)

**Legenda:** L4a-Trato digestivo superior proximal; L4b- Trato digestivo superior distal ao ângulo de Treitz; L1-íleo terminal; L2-Cólon; L3-Ileocólica; IFX – Infliximab; CCT-terapia com Glicocorticoides; DP-Dieta Polimérica; DPE-Dieta Polimérica exclusiva.

Tabela 2- Fatores preditivos da necessidade de terapia com IFX.

Variável	Grupo IFX (n=57)	Grupo sem IFX (n=71)	Teste
Idade, média $\pm$ DP	17,3 $\pm$ 2,97	16,9 $\pm$ 3,53	t(126) = -,84; p =,40
Idade ao diagnóstico, mediana [aIC]	13,0 [8,0-18,0]	14,0 [4,0-17,0]	U=1932; z=-,44; p=,66
Gênero masculino, n (%)	35(61,4)	46(64,8)	$\chi^2$ (1) =0,16; p=,69
<b>Diagnóstico e características da doença</b>			
<b>Localização doença, n (%)</b>			
L4a (pode coexistir com L1, L2 ou L3)	20 (35,1)	22(31,0)	$\chi^2$ (1) = 0,24; p=,62
L4b (pode coexistir com L1, L2 ou L3)	1 (1,80)	1 (1,40)	$\chi^2$ (1) = 0,02; p=,87
L1	2(3,50)	7 (9,90)	$\chi^2$ (1) = 1,95; p=,16
L2	2 (3,50)	9 (12,7)	$\chi^2$ (1) = 3,38; p=,066
L3	53(93,0)	54(76,1)	<b><math>\chi^2</math> (1) = 6,60, p=,010</b>
<b>Fenótipo, n (%)</b>			
Inflamatório (B1)	48(84,2)	68(95,8)	<b><math>\chi^2</math> (1) = 4,98; p=,026</b>
Estenosante (B2)	2(3,50)	0	$\chi^2$ (1) = 2,53; p=,11
Penetrante (B3)	7(12,3)	3 (4,20)	$\chi^2$ (1) = 2,85; p=,091
Doença Perianal, n (%)	19(33,3)	23(32,4)	$\chi^2$ (1) = 0,13; p=,91
Aftas orais, n (%)	7(12,3)	4(5,60)	$\chi^2$ (1) = 1,78; p=,18
Eritema cutâneo, n (%)	5 (8,80)	4(5,60)	$\chi^2$ (1) = 0,48; p=,49
Manifestações reumatológicas, n (%)	8 (14,0)	9(12,7)	$\chi^2$ (1) = 0,05; p=,82
<b>Tratamento inicial, n (%)</b>			
Análogo da purina	44 (77,2)	51(71,8)	$\chi^2$ (1) = 0,47; p=,49
CCT	32(56,1)	45(63,4)	$\chi^2$ (1) = 0,69; p=,41
DP	41 (71,9)	44(62,0)	$\chi^2$ (1) = 1,40; p=,24
DPE	23(40,0)	24(33,8)	$\chi^2$ (1) = 0,58; p=,44
<b>Presença de granulomas, n (%)<sup>*</sup></b>			
Trato digestivo superior	13(22,8)	4(5,88)	<b><math>\chi^2</math> (1) = 7,56; p=,006</b>
Trato digestivo inferior	23(40,4)	19(27,9)	$\chi^2$ (1) = 2,14; p=,14
<b>Alterações na histologia do TDS, n (%)<sup>*</sup></b>			
Presença de GFA, n (%) <sup>*</sup>	14(24,6)	16(23,5)	$\chi^2$ (1) = 0,02; p=,89
<b>Severidade da doença ao diagnóstico</b>			
wPCDAI, mediana[aIC]	52,5 [20,0-92,5]	37,5 [15,0-95,0]	<b>U=2591; z=2,73;p=,006</b>
VS(mg/L), média $\pm$ DP <sup>†</sup>	49,2 $\pm$ 25,8	43,6 $\pm$ 22,5	t(124) = -1,29; p =,20
PCR (mg/L), mediana[aIC] <sup>§</sup>	51,0 [0,50-248]	30,6 [0,10-190]	U=2186; z=1,69;p=,091
<b>Severidade da doença 8-12 semanas após diagnóstico</b>			
wPCDAI, mediana[aIC] <sup>  </sup>	0 [0-35,0]	0 [0-25,0]	U=1608; z=0,42; p=,67
VS (mg/L), média $\pm$ DP <sup>‡</sup>	16,4 $\pm$ 10,6	12,6 $\pm$ 11,2	t(125) = -1,92; p =,057
PCR (mg/L), mediana[aIC] <sup>**</sup>	1,80 [0,20-44,4]	1,20[0,10-83,5]	U=2239; z=1,72;p=,086
Diferença wPCDAI entre as 8-12 S e o diagnóstico, (meses), média $\pm$ DP <sup>§§</sup>	45,3 $\pm$ 19,1	37,5 $\pm$ 19,5	<b>t(108) = -2,09; p = ,039</b>

**Legenda:** L4a-Trato digestivo superior proximal; L4b- Trato digestivo superior distal ao ângulo de Treitz; L1-íleo terminal; L2-Cólon; L3-Ileocólica; IFX – Infliximab; CCT-terapia com glicocorticoides; DP-Dieta Polimérica; DPE –Dieta Polimérica exclusiva; GFA-Gastrite focalmente ativa; wPCDAI-Índice ponderado de atividade da doença de Crohn Pediátrica; PCR-Proteína C reativa; VS-Velocidade de sedimentação. <sup>\*</sup>n=125; <sup>†</sup>n=126; <sup>§</sup>n=123; <sup>||</sup>n=112; <sup>‡</sup>n=127; <sup>\*\*</sup>n=124; <sup>§§</sup>n=110;

Tabela 3- Caracterização dos doentes que fizeram IFX durante o 1º ano ou no ano seguinte após o diagnóstico.

Variável	IFX ≤1 ano após diagnóstico (n=31)	IFX> 1 ano após diagnóstico (n=26)	Teste
<b>Severidade da doença ao diagnóstico</b>			
wPCDAI, (média ± desvio padrão)	52,0 ± 17,5	47,4 ± 15,4	t(55) = 1,06; p =,29
VS (mg/L), média ±DP <sup>‡</sup>	56,5 ± 24,8	40,9 ± 24,9	<b>t(53) = 2,32; p =,024</b>
PCR (mg/L), mediana [aIC] <sup>**</sup>	53,0 [3,00-248]	44,0 [0,50-176]	U=331; z=-0,36; p=,72
<b>Severidade da doença 8-12 semanas após diagnóstico</b>			
wPCDAI, (média ± desvio padrão) <sup>‡</sup>	6,67 ± 8,93	3,52 ± 5,95	t(47) = 1,41; p=,16
VS (mg/L), média ±DP <sup>‡</sup>	18,1 ± 10,5	14,3 ± 10,5	t(55) = 1,36; p=,18
PCR (mg/L), mediana [aIC] <sup>**</sup>	1,90[0,20-38,7]	1,65 [0,30-44,4]	U=358; z=-0,32; p=,75
Diferença wPCDAI entre o diagnóstico e as 8-12 semanas (mediana [aIC]) <sup>§§</sup>	50 [-5,00-87,5]	45 [17,5-85,0]	U=251; z=-0,72; p=,47
<b>Granulomas, n (%)<sup>*</sup></b>	12 (42,9)	16 (57,1)	X <sup>2</sup> (1) = 2,94; p=,090
Trato digestivo superior, n (%) <sup>*</sup>	4(12,9)	9(34,6)	X <sup>2</sup> (1) = 3,79; p=,052
Trato digestivo inferior, n (%) <sup>*</sup>	10(32,3)	13(50,0)	X <sup>2</sup> (1) = 1,85; p=,17
Alterações na histologia do TDS, n (%) <sup>*</sup>	18(58,1)	17(65,4)	X <sup>2</sup> (1) = 0,32; p=,57
GFA, n (%) <sup>*</sup>	9(29,0)	5(19,2)	X <sup>2</sup> (1) = 0,73; p=,39

**Legenda:** wPCDAI-Índice ponderado de atividade da doença de Crohn Pediátrica; VS-Velocidade de sedimentação; PCR-Proteína C reativa; TDS-Trato digestivo superior; GFA-Gastrite focalmente ativa. ; <sup>‡</sup>n=127; <sup>\*\*</sup>n=124; <sup>‡</sup>n=112; <sup>§§</sup>n=110; <sup>\*</sup>n=125;

Tabela 4- Caracterização da população com e sem granulomas.

Variável	Com granulomas (n=50)	Sem granulomas (n=77)	Teste
Nº total de doentes (%)	50 (39,4)	77 (60,6)	
Idade, média ±DP	17,6±3,78	16,7±2,93	t(86,4) = 1,42; p =,16
Idade ao diagnóstico, média ±DP	13,3±2,96	13,2±2,22	t(84,0) = 0,32; p =,75
Género masculino, n (%)	27(54,0)	54(70,1)	X <sup>2</sup> (1) = 3,41; p=,065
<b>Diagnóstico e características da doença</b>			
<b>Localização doença, n (%)</b>			
L4a (pode coexistir com L1, L2 ou L3)	21 (42,0)	21(27,3)	X <sup>2</sup> (1) = 2,97; p=,085
L4b (pode coexistir com L1, L2 ou L3)	1 (2,00)	1 (1,30)	X <sup>2</sup> (1) = 0,10; p=,76
L1	3(6,00)	3 (7,80)	X <sup>2</sup> (1) = 0,15; p=,70
L2	2 (4,00)	9 (11,7)	X <sup>2</sup> (1) = 2,26; p=,13
L3	44(88,0)	62(80,5)	X <sup>2</sup> (1) = 1,23; p=,27
<b>Fenótipo, n (%)</b>			
Inflamatório (B1)	46(92,0)	69(89,6)	X <sup>2</sup> (1) = 0,20; p=,65
Estenosante (B2)	0	2(2,60)	X <sup>2</sup> (1) = 1,32; p=,25
Penetrante (B3)	4(8,00)	6 (7,80)	X <sup>2</sup> (1) = <0,01; p=,97
Doença Perianal, n (%)	17 (34,0)	25(32,5)	X <sup>2</sup> (1) = 0,03; p=,86
Aftas orais, n (%)	5(10,0)	6(7,80)	X <sup>2</sup> (1) = 0,19; p=,67
Eritema cutâneo, n (%)	3 (6,00)	5(6,50)	X <sup>2</sup> (1) = 0,01; p=,91
Manifestações reumatológicas, n (%)	6 (12,0)	11(14,3)	X <sup>2</sup> (1) = 0,14; p=,71
<b>Tratamento inicial, n (%)</b>			
Análogo da purina	38 (76,0)	57(74,0)	X <sup>2</sup> (1) = 0,060; p=,80
CCT	32(64,0)	44(57,1)	X <sup>2</sup> (1) = 0,59; p=,44
DP	34 (68,0)	51(66,2)	X <sup>2</sup> (1) = 0,040; p=,83
DPE	17(34,0)	30(39,0)	X <sup>2</sup> (1) = 0,32; p=,57
IFX	0	2(2,60)	X <sup>2</sup> (1) = 1,32; p=,25
Duração da doença até 1ª infusão de IFX (meses), mediana [aIC] <sup>¶</sup>	14 [1,00-60,0]	8 [0-61,0]	U=310; z=1,50; p=,12
<b>Tratamento com IFX, n (%) <sup>¶</sup></b>	28(56,0)	29(37,7)	<b>X<sup>2</sup> (1) = 4,12; p=,042</b>
No 1º ano	12 (42,9)	19(65,5)	X <sup>2</sup> (1) = 2,94; p=,086
>1 Ano	16 (57,1)	10(34,5)	X <sup>2</sup> (1) = 2,94; p=,086
<b>Alterações na histologia do TDS, n (%) <sup>*</sup></b>	33(66,0)	29(37,7)	<b>X<sup>2</sup> (1) = 0,001; p=,001</b>
<b>GFA, n (%) <sup>*</sup></b>	11(22,9)	19(24,7)	X <sup>2</sup> (1) = 0,050; p=,82
<b>Severidade da doença ao diagnóstico</b>			
wPCDAI, média ±DP	49,2±18,6	42,8±16,9	<b>t(124) = 2,00; p=,048</b>
VS(mg/L), média ±DP <sup>†</sup>	49,9±23,8	43,6±24,1	t(123) = 1,43; p =,15
PCR (mg/L), média ±DP <sup>§</sup>	55,5±48,4	54,4±52,2	t(120) = 0,12; p =,91
<b>Severidade da doença 8-12 semanas após diagnóstico</b>			
wPCDAI, média ±DP <sup>¶</sup>	5,40±7,67	4,20±6,46	t (109) = 0,94; p =,35
VS (mg/L), mediana [aIC] <sup>‡</sup>	12,0 [1,00-45,0]	9,00 [0,50-46,0]	U=1724; z=-0,82; p=,41
PCR (mg/L), mediana [aIC] <sup>**</sup>	1,60 [0,10-44,4]	1,40[0,10-83,5]	U=1750; z=-0,33; p=,74
Diferença wPCDAI entre as 8-12 S e o diagnóstico, (meses) mediana [aIC] <sup>§§</sup>	45,0[-5,00-95,0]	32,5[7,50-87,5]	U=1277; z=-1,07; p=,28

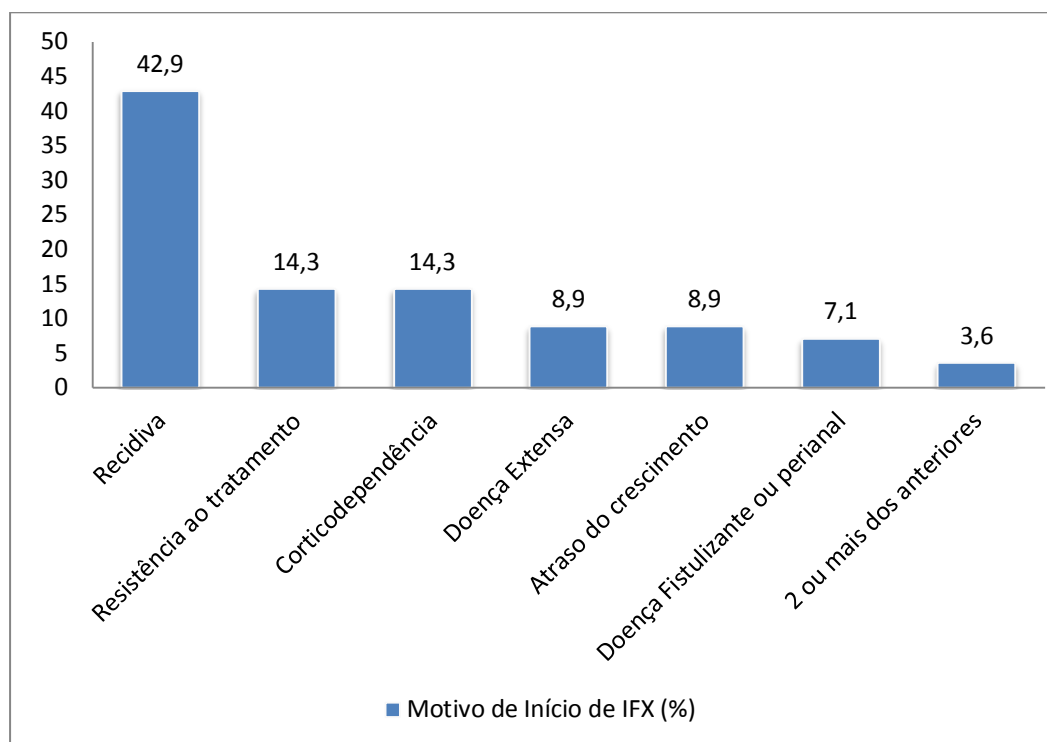
**Legenda:** L4a-Trato digestivo superior proximal; L4b- Trato digestivo superior distal ao ângulo de Treitz; L1-Íleo terminal; L2-Cólon; L3-Ileocólica; IFX – Infliximab; CCT-terapia com glicocorticoides; DP-Dieta Polimérica; DPE –Dieta Polimérica exclusiva; TDS-Trato digestivo superior; GFA-Gastrite focalmente ativa; wPCDAI-Índice ponderado de atividade da doença de Crohn Pediátrica; VS-Velocidade de sedimentação; PCR-Proteína C reativa; <sup>¶</sup>n= 57; <sup>\*</sup>n=125; <sup>†</sup>n=126; <sup>§</sup>n=123; <sup>¶</sup>n=112; <sup>‡</sup>n=127; <sup>\*\*</sup>n=124; <sup>§§</sup>n=110;

Tabela 5- Regressão logística binária para necessidade de terapia biológica.

	OR	IC 95%	Valor p	R <sup>2</sup> (Nagelkerke)
<i>wPCDAI</i>	1,024	1,002-1,046	0,025	0,127
Granulomas TDS	3,988	1,191-13,352	0,033	

**Legenda:** *wPCDAI*- Índice ponderado de atividade da doença de Crohn Pediátrica; TDS-Trato digestivo superior.

Figura 1- Motivo de início de IFX.



# Agradecimentos

Findo este trabalho, gostaria de agradecer a todas as pessoas que de alguma forma me ajudaram a concretizá-lo.

Um especial agradecimento ao Dr. Jorge Amil por me ter orientado neste projeto e por todo o rigor científico, disponibilidade, apoio e motivação que foram fundamentais para a sua concretização.

À Dra. Susana Corujeira pelo interesse, prontidão e disponibilidade demonstrado na elaboração deste projeto.

À Professora Fátima Carneiro pela disponibilidade, interesse e ajuda na planificação e interpretação dos resultados anatomopatológicos.

Ao Dr. Firmino Machado pela ajuda na análise estatística dos resultados.

Ao meu irmão Fábio pela ajuda, paciência e motivação em todas as fases deste projeto.

A todos os profissionais do serviço de Pediatria do Hospital São João com quem me cruzei, pela simpatia e acolhimento.

Um sincero agradecimento a todos os meus amigos e familiares que me apoiaram e ajudaram a manter a motivação para a conclusão deste projeto.



# **ANEXOS**

- 1) Parecer da Comissão de Ética para a Saúde e  
Autorização do Conselho de Administração do  
Centro Hospitalar São João
- 2) Normas de Publicação da revista Acta Médica Portuguesa

Exmo. Senhor

**AUTORIZADO**

Presidente do Conselho de Administração do  
Centro Hospitalar de S. João – EPE

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO REUNIÃO DE 12 JAN 2016  
Presidência do Conselho de Administração

Assunto	Presidente	Presidente	Presidente

**Assunto:** Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

**Nome do Investigador Principal:** Ana Catarina da Silva Borges

**Título do projecto de investigação:** Caracterização de fatores de prognóstico da Doença de Crohn Pediátrica

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de Pediatria  
do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe,  
solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua  
efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do  
Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual  
endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 7 / Setembro / 2015

O INVESTIGADOR/PROMOTOR

Ana Catarina Borges

**7. SEGURO**

- a. Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?

SIM ☐ (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO ☐

NÃO APLICÁVEL ☒

**8. TERMO DE RESPONSABILIDADE**

Eu, Ana Catarina da Silva Borges,

abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 7 / Setembro / 2015

Ana Catarina Borges  
O Investigador Principal

**PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO**

emitido na reunião plenária da CES

de

18 / Setembro / 2015

A Comissão de Ética para a Saúde  
APROVA por unanimidade o parecer do  
Relator, pelo que nada tem a opor à  
realização deste projecto de investigação.

Prof. Doutor Filipe Almeida  
Presidente da Comissão de Ética

Parecer

**Título do Projecto:** Caracterização de factores de prognóstico da Doença de Crohn pediátrica

**Nome do Investigador Principal:** Ana Catarina da Silva Borges

**Serviço onde decorrerá o Estudo:** Serviço de Pediatria do Hospital Pediátrico Integrado do Centro Hospitalar de S. João

*Objectivo e Pertinência do Estudo:*

É objectivo deste projecto de investigação avaliar os parâmetros clínicos e analíticos no diagnóstico da Doença de Crohn e respectiva correlação com a evolução e necessidade de intensificação de tratamento biológico. Para o alcançar, serão descritos a extensão, severidade e os parâmetros bioquímicos de doentes pediátricos que precisarem de terapêutica biológica no primeiro anos após o diagnóstico, mais tarde no decorrer da doença (>1 ano) ou que nunca dela precisaram e perceber em que diferem entre si, na busca de compreender se há possibilidade de conjugação de factores que possam ajudar a prever, no momento do diagnóstico, quais os doentes que irão necessitar de terapêutica biológica mais precocemente.

O estudo visa a elaboração de uma Tese do MIMED e é de natureza retrospectiva, longitudinal, com acesso pela investigadora e Elos de Ligação aos dados dos processos clínicos de todos os doentes com o diagnóstico de D. Crohn inscritos na base de dados EUROKIDS e GEDII do Centro Hospitalar de S. João.

A realização da investigação colheu aceitação da Direcção do Serviço de Pediatria.

*Benefício/risco:* NA

*Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito de ensaio:* NA

*Confidencialidade dos dados:* Os dados identificativos serão apenas do conhecimento dos investigadores.

*Elo de ligação:* Dr Jorge Amil Dias e Dr<sup>a</sup> Susana Corujeira

*Indemnização por danos:* NA

*Continuação do tratamento:* NA

*Propriedade dos dados:* Os dados serão da propriedade exclusiva do Promotor/Investigador, e estão-lhe referidos critérios de divulgação dos resultados.

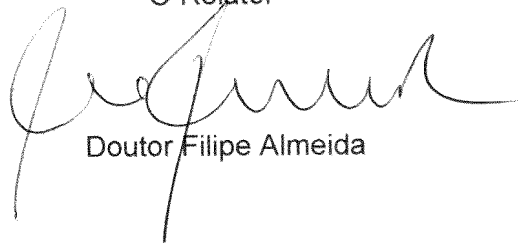
*Curriculum do investigador:* Adequado ao perfil da investigação.

*Data previsível da conclusão do estudo:* Março 2016

*Conclusão:* Dadas a natureza e a metodologia preconizadas para o estudo, proponho à CES um parecer favorável à sua realização.

Porto e H.S.João, 2015-09-18

O Relator

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Filipe Almeida', written over the printed name.

Doutor Filipe Almeida

# Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



## Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA  
Acta Med Port 2015, 02 Dezembro 2015

### 1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

### 2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

### 3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

**Lema:** "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

### 4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site [www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com) e através da Medline com interface PubMed.

A Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em 2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

### 5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International

Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o "Formulário de Autoria" com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção "Agradecimentos".

## 6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: \_\_\_\_\_ (ref.

AMP \_\_\_\_\_) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no

tudo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

### **Todos os Autores devem assinar**

Data: \_\_\_\_\_

Nome (maiúsculas): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## 7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

## 8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

## 9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

## 10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente re-

vistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

## 11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.



## 12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

## 13. NORMAS GERAIS

### ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o "AMA Manual of Style", 10th ed. e/ou "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, "Analisámos dados", e não "Os dados foram analisados". Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; "Os autores gostariam de agradecer". Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados in-

cluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

### SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via "Submissão Online" da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

### Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

### Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referencias a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

### Na terceira página e seguintes:

#### ■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

#### ■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

## ■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

## ■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

## ■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá ex-

ceder quatro autores. Outros contributos poderão ser reconhecidos no final do texto, sob o parágrafo “Agradecimentos”.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

## ■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

## ■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

## ■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

**Abreviaturas:** Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

**Unidades de Medida:** As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

**Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos:** Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

## IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

**Legendas:** Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A

imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

**Tabelas:** É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

Quaisquer tabelas submetidas que sejam mais longas/largas do que duas páginas A4 serão publicadas como Apêndice ao artigo.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

**Figuras:** Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

#### AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

#### REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994<sup>13</sup> and in multiple sclerosis.<sup>14</sup>”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.<sup>5-9</sup>

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula.<sup>12,15,18</sup>

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

**Notas:** Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

#### Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta*

*Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. *Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara.* *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

#### Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy.* 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

#### Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

#### Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

#### Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. *Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM].* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences [e-book].* 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

#### PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

#### ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas

ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

#### **NOTA FINAL**

Para um mais completo esclarecimento sobre este as-

sunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.